

Neuroanatomical study of somatomotor cortex in microcephalic mice induced by cytosine arabinoside

著者	大野 雅樹
発行年	1985-03-23
その他の言語のタイトル	サイトシンアラビノシドによる小頭症マウス大脳体性運動皮質の神経解剖学的研究 サイトシン アラビノシド ニ ヨル ショウトウショウ マウス ダイノウ タイセイ ウンドウ ヒシツ ノ シンケイ カイボウガクテキ ケンキュウ
URL	http://hdl.handle.net/10422/658

氏名・（本籍） おお の まさ き 大 野 雅 樹 （岐阜県）
学 位 の 種 類 医学博士
学 位 記 番 号 医博第3号
学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当
学位授与年月日 昭和60年3月23日
学 位 論 文 題 目 **Neuroanatomical Study of Somatomotor Cortex in Micro-
cephalic Mice Induced by Cytosine Arabinoside**
(サイトシンアラビノシドによる小頭症マウス大脳体性運動皮質の
神経解剖学的研究)

審 査 委 員 主査 教授 前 田 敏 博
副査 教授 島 田 司 巳
副査 教授 越 智 淳 三

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

小頭症は臨床的に比較的高頻度に経験される疾患であり、特に精神発達遅滞児において強い相関性が認められ、小児科学の重要な研究課題となっている。その成因や病理像について実験的小頭症モデルを用いる多くの研究が進められている。しかしモデル動物脳に存在する神経細胞の形態学的特質や生後発達の詳細については、ほとんど明らかでない。本実験ではDNA合成阻害剤 cytosine arabinoside（以下 Ara-C）による小頭症マウスを用い、薄くなった大脳皮質に散在する錐体細胞をGolgi 渡銀標本で観察するとともに、樹状突起の半定量的解析を行なった。さらに錐体路（大脳皮質脊髓路）起始細胞をHRP逆行性軸索輸送法により同定し、その皮質内分布につき検索した。

〔方 法〕

小頭症モデルには、妊娠13.5日および14.5日目のICR-jcl系妊娠マウスにAra-C 30 mg/kgを投与し出生した仔を用いた。生後20日目と100日目の脳をGolgi 変法で染色し、大脳皮質運動野の錐体細胞について樹状突起の方向性ならびに分枝の度合を半定量的に検索した。さらにHRP逆行性軸索輸送法を用いる実験として、生後60日目のマウスの上部腰髄内にHRPを注入し、48時間後に常法に従って処理し、標識された錐体路起始細胞の脳内分布を検索した。

〔結 果〕

Golgi 染色では、無処置対照群の大脳皮質体性運動野は明確に6層に区分できる。しかし Ara-

-C 処置群では、ほとんど神経細胞が分布しない最表層、主として小型円型細胞からなる中間層、および大小不定の細胞が混在する深層、の3層がcausing鑑別できずにすぎなかった。また、その錐体細胞の樹状突起の方向性は不規則で対照群と明瞭に区別できた。樹状突起の伸長状態は20日目においてAra-C 処置群でやや不良の傾向があり、100日目ではその傾向は著しいものとなった。一方、分岐状態をみると、対照群で特に突起の遠位部で分岐数の著しい増加が見られた。100日目において、Ara-C 処置群の樹状突起は未だ発達が不十分で、両群間に著しい差が生じた。H R P 標識実験では両側体性運動皮質にH R P 陽性の錐体路起始細胞が両実験群において観察された。それらのH R P 標識細胞は両群ともに類似した吻尾方向の分布を示した。しかし、側方分布では両群間に著しい違いを認めた。すなわち、対照群のH R P 標識細胞はCavinessらの皮質区分の1野と6野に局限していたが、Ara-C 処置群では著しく不規則で、帯状回のはか著しく外側に出現することがあった。さらに対照群の標識細胞は第5層に局限しその極性も常に脳表に対し垂直であるのに対し、Ara-C 処置群のものは薄くなった皮質の表層から深層に散在し、またその極性も不規則であることが確かめられた。

〔考 察〕

本研究ではAra-C 小頭症における体性運動野の錐体細胞の分布や、その生後発達の様相を検索した。大脳皮質の層区分についてはGolgi 渡銀像の形態学的特徴から、正常動物において6層に、Ara-C 小頭症のものは3層に区分した。しかしH R P 軸索輸送法による標識実験では、対照群において第5層に局限していた錐体路起始細胞が、Ara-C 処置群において全層に不規則に散在していることが認められた。従って小頭症大脳皮質は、機能上からみて層構築を形成しているものとは考え難い。錐体細胞の極性異常についてはヒトや実験動物の小頭症で報告されているが、定量的な解析はほとんどなされていない。本実験における五方座標を用いた半定量的解析により、Ara-C 小頭症でのapical dendriteの減少、すなわち錐体細胞の極性異常が明確に示された。しかし極性異常があるにもかかわらず、Ara-C 小頭症の錐体細胞は細胞体の形態や突起の萌出様式の基本的な特質は保持されているものと考えられる。生後100日目における樹状突起の分岐、伸長状態の定量的検索で、両群間に著しい差が見られたのは、その間に対照群マウスで樹状化が進んだのに対し、Ara-C 処置群では未熟な状態でとどまっていたためと考えられる。このような突起形成の異常の原因として、錐体細胞自身に根本的な欠陥がある場合と、錐体細胞をとりまく環境にその原因がある場合と2つの可能性がある。しかし、Ara-C を注射した時期は大脳皮質の主として第3-4層の神経細胞が作られる時期であること、および錐体細胞自体の構築は保たれていること等から前者の可能性は低いと考えられる。樹状化は種々の適切な入力や液性因子によって制御されるという多くの報告があることから考えて、環境要因は樹状突起の成熟化に重大な影響を持つと考えられる。さらに恐らくは同様の環境要因の異常が層形成異常を惹起したと推察される。例えば、脳表付近に見られた異所性の錐体細胞は神経発生学的に考えるとかなり後期に作られたものとみなされるが、本研究における逆行性H R P 実験の結果から、異所性細胞のいくつかは錐体路起始細胞であることが明らかとなった。これらの事実から、発生の初期に作られた第5層錐体細胞さえもがmigration に著しい影響を受け、2次的に異所性分布を生じた可能性が極めて高いと思われる。

〔結 論〕

1. Ara-C 小頭症大脳皮質は3層に区分されたが、機能的に明確な層区分は不可能であった。
2. 錐体細胞の極性異常が半定量的検索により明確となった。
3. 成熟後においても、樹状突起の発達は不十分であった。
4. 錐体路起始細胞の脳内分布は不規則であった。

論文審査の結果の要旨

本論文は、小児科領域において重要な課題である小頭症の動物モデルとして、DNA合成阻害剤シトシンアラビノシド (Ara-C)により経胎盤的に作られた小頭症マウスを用い、菲薄化した大脳皮質に残存する錐体細胞の形態的变化を検索する目的で、特に樹状突起ならびに軸索突起について研究を行なったものである。

観察した領域は、上部腰髄内に投与したHRPで逆行性に標識される錐体細胞が存在するCavinessによる分野1および6である。標識された錐体細胞は対照脳で分野1、6の第5層に限局されていたのに対し、Ara-C処置脳では広範囲に散在し、かつ表層から深層まで不規則にみられた。Golgi染色による細胞体および樹状突起の定量的解析によって、Ara-C処置脳の錐体細胞は細胞体の極性に一定の方向性がみられないこと、全樹状突起の方向性が不規則であること、樹状突起の起始部における数は対照のものとは比べ差違はみられないが、遠位部における分岐が不良となっていること、さらにこの遠位部分岐の不良は生後発達の後期における発達不全によるものであることを見出した。

本研究は、Ara-Cによって惹起された小頭症大脳皮質に残存する錐体細胞は、発生途上において異常な細胞移動を行った結果、不規則な皮質内位置を占めることとなったにも拘わらず、軸索突起は正常あるいは正常に近い投射を行っていることを示し、小頭症の臨床を考える上に重要な示唆を与えるものと思われる。

次に従来より、神経系の発生において細胞の移動と樹状突起の発達とは密接な関係を有すると考えられてきたが、本研究で調べられた異所性の錐体細胞が樹状突起の異常をも示していることが定量的に明らかとされたことは、神経系初期発生の基礎的課題に対して一つの事実を加えたものと評価される。

さらに、ニューロンの機能にとって意義の大きいと思われる樹状突起の遠位部分岐不全が生後発達後期に著明となることは、再び臨床的見地より重要な所見を提出したものとして評価される。